Kronik Hepatit B'de Antiviral Tedavi Kesilme Zamanı

When to Stop Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis B

Süda Tekin
Koç Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu, asemptomatik durumdan, ilerleyici karaciğer hastalığı, kronik hepatit, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu veya hepatoselüler kanser (HSK)'e dek çeşitli sonuçlara yol açabilmektedir. Günümüzde tedavide kullanılan onaylanmış nükleo(z)tid analogu (NA) ilaçlar viral replikasyonu baskılamaktadır. NA'lar infekte hepatositte HBV cccDNA sentezini durduramadıklarından infekte kişilerde tam şifa sağlanamamaktadır ve NA tedavisinin kesilmesinde, HBV yüzey antijeni (HBsAg) kaybıyla sonuçlanan optimal sonlanım noktasına nadiren ulaşılmaktadır. HBV yönetimiyle ilgili güncel kılavuzların bazılarında seçilmiş hastalarda tedavinin kesilmesi gündeme gelmektedir. Antiviral tedavinin kesilmesiyle virolojik ve klinik nüksler, hastalarda fibroz veya siroz gelişimi, hepatik dekompansasyon, karaciğer yetmezliği ve ölüm gibi komplikasyonların izlenebileceği belirtilmektedir. Öte yandan ömür boyu verilecek antiviral tedavinin diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi bazı kronik hastalıkları indüklediği, böbrek hasarı ve kemik erimesi gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olduğu, ciddi mali yük getirdiği ve annenin gebelikte kullandığı NA ilaçların yenidoğan üzerine olumsuz etkileri olabileceği vurgulanmaktadır. Dolayısıyla, tedavinin kesilmesi stratejisinin hangi hastalarda etkili olacağı ve kesilme zamanının neye göre yapılacağı, halen yanıtlanmamış sorulardandır. Kronik hepatit B'de hastalığın seyrini HBV ve konağın immün sistemi arasındaki denge belirlemektedir. Bu derlemede güncel kılavuzlardaki öneriler özetlenerek kronik hepatit B'de NA'ların güvenli olarak kesilmesinde yararlanılabilecek farklı virolojik ve immünolojik ölçütler ve tedavi kesilmesi için ideal zamanlamanın irdelenmesi amaçlanmıştır. *Klimik Dergisi 2019; 32(1): 4-7.*

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit B, nükleo(z)tid analogları, tedavi kesilmesi

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection results in various consequences ranging from asymptomatic state to progressive liver disease, chronic hepatitis, hepatic failure, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Currently available nucleo(s)tide analogue (NA) drugs approved in the treatment, suppress viral replication. Since NAs have little effect on HBV cccDNA synthesis in infected hepatocytes, they do not provide complete cure of HBV infection, and the optimal endpoint of NA therapy, i.e. HBV surface antigen (HBsAg) loss, is rarely achieved. Some of the current HBV management guidelines have begun to consider treatment cessation in selected populations of patients. Concerns regarding treatment cessation include virological and clinical relapse and also the possibility of fibrosis or cirrhosis, hepatic decompensation, liver failure and death. On the other hand, there are some potential concerns about lifelong NA treatment, like side effects on kidneys and bone, increase in the incidence of some chronic conditions such as metabolic syndrome and diabetes mellitus, economic burden to the countries, and possible effects on newborn infants of pregnant women treated with the NAs. So, some unanswered questions remain, namely "in which patients could treatment cessation strategy be effective?" and "what is the optimal time point to perform it?". The outcome of chronic hepatitis B depends on the equilibrium between HBV and the host's immune system. In this review, potential immunological and several viral biomarkers for safe NA discontinuation and areas of uncertainty in deciding the best timing to stop NA treatment in chronic hepatitis B is discussed by summarizing the recommendations on actual guidelines. *Klimik Dergisi 2019; 32(1): 4-7.*

Key Words: Chronic hepatitis B, nucleos(t)ide analogues, treatment cessation.

ORCID iD of the author: S.T. 0000-0001-9419-8713

Cite this article as: Tekin S. [When to stop antiviral therapy in chronic hepatitis B]. *Klimik Derg.* 2019; 32(1): 4-7. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Süda Tekin, Koç Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Topkapı, İstanbul, Türkiye
E-posta/E-mail: suda.tekin@gmail.com

(Geliş / Received: 12 Şubat / February 2019; Kabul / Accepted: 10 Mart / March 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.02

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel verilerine göre, dünyada halen 257 milyondan fazla hepatit B virusu (HBV) ile infekte kişi bulunmaktadır. HBV infeksiyonu, uzun dönemde kronik hepatit, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu veya hepatoselüler kanser (HSK)'e yol açabilmesinden dolayı önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Sadece 2015 yılında HBV ile ilişkili siroz ve HSK nedeniyle 887 000 kişi hayatını kaybetmiştir. Dahası, HSK, kansere bağlı global mortalitenin ikinci sıklıktaki nedenini oluşturmaktadır ve %0.95'lik mortalite hızıyla çok kötü prognoza sahip bir kanser tipidir (1).

Aşıyla önlenebilir bir hastalık olmasına karşın endemik bölgelerde infeksiyonlar görülmekte ve kronikleşebilmektedir. HBV infeksiyonunun kronikleşme mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. HBV genomu, konak hücre nükleusuna, kısaca cccDNA olarak ifade edilen kovalan olarak kapalı çembersel ("covalently closed circular") DNA halinde, stabil bir mini-kromozom gibi integre olur ve hepatosit nükleusunda kalıcı hale gelir. Buna ek olarak HBV'ye karşı konak immün yanıtı derinden hasar görmüştür ve bu nedenle virusun vücuttan temizlenmesi başarısız olmaktadır.

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde ilk yıllarda immünomodülatör ve antiviral etkinliği olan pegile interferon-α (Peg-IFN-α) kullanılmaktayken, günümüzde bu alanda onaylanmış nükleo(z)tid analogu (NA) ilaçlar, lamivudin (LMV), telbivudin (TBV), adefovir dipivoksil (ADV), tenofovir (disoproksil fumarat, TDF ya da alafenamid, TAF) ve entekavir (ETV) bulunmaktadır. Mevcut ilaçlar viral polimeraz inhibisyonu yaparak cccDNA döngüsünü/oluşumunu azaltmakta ve virusun üremesini kontrol altına almaktadır. NA'lar infekte hepatositte *de novo* cccDNA sentezini durduramamaktadır ve kalıcı viremi devam etmektedir. Dolayısıyla HBV ile infekte kişilerde "tam şifa" söz konusu edilememektedir. Bu nedenle günümüzde antiviral tedavinin kesilmesinden söz edilmesi gerçekçi görünmemektedir. HBV DNA ve HBsAg'nin seroklirensinin, beraberinde serokonversiyon olsun ya da olmasın, sağlanması durumuna "fonksiyonel kür" denmektedir ve bu durumun hedeflenmesi mantıklı bir hedef olarak kabul edilmektedir (2).

KHB hastalarında antiviral tedavinin başlanma ölçütleri ve zamanı konusunda net bir fikir birliği sağlanmış ve bunlar farklı kılavuzlarda benzer şekilde belirtilmiştir. Tedavinin devam süresi konusunda genel yaklaşım ise başlanan antiviral tedavinin ömür boyu devam ettirilmesi şeklindedir. Çünkü hastalarda tam şifa sağlanamayacağından, tedavi kesildiğinde alevlenme ve reaktivasyon olasılığı kaygı uyandırmaktadır. Bu alanda yapılmış pek çok çalışmada 1-3 yıllık izlemlerde istenmeyen sonuçlarla karşılaşılmıştır (2). Konsolidasyon tedavisini takiben elde edilen HBeAg serokonversiyonundan sonra antiviral tedavinin kesilmesiyle hastaların %50'sinde klinik nüks meydana gelmiştir. NA tedavisi, Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği (APASL) kılavuzunda yer alan "HBeAg-negatif hastalar için en az 2 yıllık tedaviden sonra 6 ay arayla yapılan 3 testle HBV DNA'nın tespit edilemez olması" kuralı uygulanarak kesildiğinde, hastaların %70.5'inde virolojik nüks, %43.6'sında da klinik nüks izlenmiştir. Yine siroz hastalarında NA kesilmesi, hastalığın ilerlemesi için önemli risk faktörüdür ki bu hastalarda komplikasyonlar da engellenemez (3).

Tedavinin kesilmesinin önemli sorunlar yarattığı ve yaratabileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Öte yandan son yıllarda, KHB'de uzun süreli/ömür boyu verilen tedavilerin olumsuz etkileri de tartışılmaktadır. Ömür boyu verilecek antiviral tedavinin diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi başka kronik hastalıkları indüklediği, ilaç kullanımına bağlı böbrek hasarı, kemik erimesi gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olduğu, kişilere ve ülkelere ciddi mali yük getirdiği vurgulanmaktadır (2). Dahası, gebelerde kullanılmakta olan NA'ların fetus üzerinde uzun etkilerinin bilinmediği belirtilmektedir. Bu nedenle son kılavuzlarda, seçilmiş hastalarda antivirallerin ön belirteçlere (prediktör) başvurularak kesilmesi üzerinde durulmaktadır. Kılavuzlarda en çok kabul edilen ölçüt, siroz tanısı olmayan, en az 2 veya 3 yıl tedavi almış hastalarda, viral süpresyonun sağlanması ve hasta takibinin düzenli yapılacağı garantisinin olmasıdır. Yakınlarda yapılan randomize kontrollü "FINITE" çalışmasında, en az 3.5 yıl TDF kullanmış olan HBeAg-negatif hastalarda tedavi kesilmiş; toplam 21 hastanın 13'ünde virolojik yanıt alınmış ve bunlardan 4'ünde izleyen 3 yılda HBsAg kaybı gerçekleşmiş; beklenmeyen bir etki bildirilmemiştir (4). Hasta sayıları az olmakla birlikte benzer başka çalışmalar da yapılmıştır (2). KHB'de antiviral tedavinin kesilme önerileri, kılavuzlardan özetlenerek Tablo 1'de verilmiştir.

Antiviral Tedavinin Güvenle Kesilmesinde Kullanılabilecek Biyobelirteçler

Sonucun virusla konak arasındaki dengeye bağlı olduğu kronik HBV infeksiyonunda, NA'ların güvenli olarak kesilmesinde, farklı virolojik ve immünolojik ölçütlerin birer ön belirteç olup olamayacağı güncel bir ilgi konusudur.

Cinsiyet: Kadın cinsiyet HBeAg-negatif kişilerde NA'ların kesilmesinde kalıcı virolojik yanıt için bağımsız bir ön belirteç olarak gösterilmektedir (5).

Yaş: İleri yaşlarda KHB'de nüks hızı yüksektir. Bu durum muhtemelen genç bireylerde gelişmiş bağışıklık yanıtıyla ilişkilidir (5).

NA tedavi süresi: KHB tedavisinin uzatılması, etkin yanıt sağlayamayacak kadar bitkin düşmüş immün sistem anlamına gelmektedir. Süre uzadıkça bağışıklık sistemi de tükenecektir. Buradan hareketle HBeAg-negatif kişilerde 2 yıldan daha uzun süre NA verilmişse, tedavi kesilebilir. Ancak bu durum HBeAg-pozitif KHB hastaları için kanıtlanmamıştır (6).

Alanin aminotransferaz (ALT): ALT seviyesinin öngörüde rolü tartışmalıdır. Düşük ALT seviyelerinin HBsAg kaybında olumlu olduğunu ve aralıklı dalgalanmaların (ALT yüksekliği) izlendiği hastalarda NA'ların kesilmesini takiben kalıcı virolojik yanıt oluştuğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bunun tedavinin kesilmesinde bir biyobelirteç olması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (5).

HBV DNA: KHB'de HBV DNA'nın sürekli düşük titrelerde seyretmesi nüks olasılığının düşük olduğunu gösteren bir belirteçtir.

Serum qHBsAg: Serum kantitatif HBsAg (qHBsAg) titrelerinin düşük düzeyde seyrettiği hastalarda HBsAg klirensi olasılığının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak NA kesilmesi için titrenin kaç olması gerektiği netleştirilememiştir. qHBsAg titresinin 100-700 İÜ/ml aralığında olması NA kesilmesi için güvenli bir aralık olarak vurgulanmaktadır (7).

Tablo 1. Kılavuzlara Göre Kronik Hepatit B'de Antiviral Tedavi Kesilme Önerilerinin Özeti

Kılavuz	HBeAg-Pozitif	HBeAg-Negatif	Siroz Varlığı
EASL 2017 (13)	HBsAg klirensi (en güvenlisi) HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'nın tedaviyi takiben 6-12 ay saptanamaz halde olması	HBsAg klirensi Seçilmiş hastalarda ≥3 yıl virolojik baskılanma elde edilmişse ve NA kesilince en az bir yıl takip güvencesi sağlanmışsa	Önerilmez
AASLD 2018 (14)	HBsAg klirensi Hasta temelinde değerlendirilmeli, riskler hastaya anlatılmalı ve karar hastaya ve hekimine bırakılmalı	HBsAg klirensi	Önerilmez
APASL 2016 (15)	HBeAg serokonversiyonu beraberinde tedavinin 1-3. yılında kalıcı olarak ALT düzeyinin normal, HBV DNA'nın saptanamaz olması	Anti-HBs serokonversiyonuyla birlikte HBsAg klirensi Tedavinin en az 12 aylık döneminde HBsAg kaybı En az 2 yıllık tedaviden sonra 6 ay arayla yapılan 3 testte HBV DNA'nın saptanamaz olması	Kompanse sirozlu hastalarda yakın takiple düşünülebilir

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği (European Association for the Study of the Liver), AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases); APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği (Asian Pacific Association for the Study of the Liver), ALT: alanin aminotransferaz.

Antiviral Tedavinin Kesilmesinde Yardımcı Virolojik Ölçütler

HBV RNA: Serum HBV RNA, karaciğer cccDNA trankripsiyonel aktivitesini yansıtır. HBV RNA seviyesinde düşme, HBeAg serokonversiyonu için iyi bir ön belirteçtir; ancak HBeAg-negatif kişilerde ölçülemez.

Anti-HBc: Hepatit B "core" antijeni (HBcAg) viral DNA'yı çevreleyen içerideki nükleokapsiddir ve virusa karşı özgül T hücre yanıtının hedefidir. Anti-HBc, HBV ile karşılaşmadan sonra ilk oluşan antikordur. NA'ların kesilmesinde belirteç olarak rolü tam olarak bilinmemektedir; ancak bazal anti-HBc seviyesinin, Peg-IFN-α veya NA tedavileri sırasında HBeAg serokonversiyonunda güçlü bir ön belirteç olduğu vurgulanmıştır (8). ETV tedavisi almakta olan ve kesildikten sonra 3 yıl takip edilen hastalarda yapılan bir başka çalışmada hastaların anti-HBc titreleri ölçülmüş. Anti-HBc titreleri yüksek olanlarda (>1000 İÜ/ml), düşük (<100) İÜ/ml) olanlara göre klinik nüksün daha düşük olduğu, bunun nüks gelişimine dair bir ön gösterge olabileceği, ancak hasta sayısı fazla olan çalışmalarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (9). Anti-HBc titrelerinin Asyalı olmayan sirotik hastalar için geçerliliğinin gösterilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (2).

HBcrAg: HBV "core" ile ilişkili antijen (HBcrAg), HBeAg ve "pre-core" proteini (p22cr) kapsamaktadır. Miktarı ölçüldüğünde intrahepatik cccDNA seviyesini verir. HBeAg-pozitif KHB hastalarında HBcrAg dinamikleri spontan HBeAg serokonversiyonu için bir ön belirteç olabilir.

Sonuç olarak, HBeAg-negatif KHB hastalarında birtakım virolojik belirteçlerden yararlanılabilmektedir. Ancak bunların HBeAg-pozitif KHB hastalarındaki geçerlilikleri gösterilmemiştir.

Antiviral Tedavinin Kesilmesinde İmmünolojik Olayların Etkisi

KHB'de dengenin öbür tarafında virusa karşı koymaya çalışan konak immün yanıtı yer almaktadır. HBV infeksiyonunun kontrolünün sağlanmasında kazanılmış immün yanıtın fonksiyonel olması, özellikle de hücresel immünitenin başat rol üstlenmesi gerekmektedir. HBV'nin doğal immün sistemi tetikleyip tetiklemediği veya ne kadar tetiklediği bilinmemektedir. Reinfeksiyon gelişimine karşı etkili bir koruma sağlanmasında hümoral immün yanıtın önemli bir rolü vardır. KHB'de HBV'ye özgü yüksek miktardaki antikorlara rağmen virus kalıcı hale gelir. Hastalığın iyileşmesiyle sadece anti-HBs antikoru ilişkilidir (10). Bu alandaki immünolojik ölçütlerin araştırılması sürmektedir.

Kronik HBV infeksiyonunda NA'ların kesilmesinde HBV'ye özgü $CD4^+$ T hücre özelliklerinin öngörüdeki etkileri çok araştırılmamıştır. Uzun süre NA tedavisi almış hastalarda tedavi kesilmesiyle HBV'ye özgü $CD8^+$ T hücrelerine virusla savaşmak için ikinci bir şans verilmektedir. Bu hastalarda vireminin azalmasıyla özgül $CD8^+$ T hücreleri onarılmış olduklarından infeksiyonun kontrolünü de sağlayabileceklerdir. Ancak hangi hastalarda ne zaman NA kesilebileceğinin göstergesi olmaktan uzaktırlar (2).

Antiviral tedavinin kesilmesinde ön belirteç olarak incelenen immünolojik ölçütler arasında plazma kemokinleri yer almaktadır. Bunlardan CXCL10 (IP-10)'un, NA tedavisiyle HBsAg kaybının gelecek vaat eden bir temsilcisi olabileceği üzerinde durulmuştur. IP-10, virusa yanıt olarak hepatositlerde sentezlenen küçük bir proteindir ve varlığı proinflamatuar $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücrelerinin güçlendiğinin göstergesi olarak kabul edilmektedirler (11). Bu alanda yapılmış bir çalışmada da üç yıllık ETV tedavisini takiben virolojik yanıtı iyi olan hastalarda IP-10 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (12).

Kronik Hepatit B'de Antiviral Tedavinin Kesilmesi Mümkün mü? Kesilme Zamanı Belli mi?

KHB tedavisinde kullanılan ilaçlar virusun replikasyonunu kontrol altına almaktadır. Tedavi kesilmesinde gözetilen sonlanım noktası HBsAg kaybıdır ki, oldukça az hastada ulaşılabilen bir durumdur. Kronik HBV infeksiyonunda hastalığın seyrini virusla konak arasındaki denge belirlemektedir. NA'ların güvenli olarak kesilip kesilemeyeceği tam olarak aydınlatılamamış olup, kesilmesinde yararlanılabilecek farklı virolojik ve immünolojik ölçütler üzerinde çalışılmaktadır.

Çalışmalarda, tedavi kesilmesi için kararın hasta temelinde verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Antiviral tedaviye devam edilmesini destekleyebilecek önemli bulgular şunlardır: [1] İmmün reaktif fazda ileri fibroz varlığı veya siroz tanısı konulmuş olması; [2] hastalarda fibroz derecesinden bağımsız olarak persiste eden HBV DNA (>20 000 İÜ/ml) düzeyi ve ALT'nin yüksek seyretmesi (normalin üst sınırının en az iki katı); [3] HBeAg-pozitif 30 yaşın üstündeki (özellikle erkek) hastalarda, ALT normal olsa bile HBV DNA'nın yüksek seyretmesi; [4] ailede siroz/HSK öyküsü veya ekstrahepatik bulguların varlığı.

Sonuç olarak, kılavuzlarda her ne kadar HBeAg serokonversiyonundan sonra NA kesilmesi önerilse de hastaların önemli kısmında nüks gelişmektedir. Bu durum HBeAg-negatif KHB hastaları için daha da karmaşıktır. En az 2 yıl NA tedavisi almış hastalarda tedavinin kesilmesi daha düşük oranda nükse yol açmaktadır. Kesin olan durumlarda, tedavi kesilmesi kararı hastaya göre belirlenmeli, sonrasında yakından izlenmelidir. Düşük qHBsAg seviyeleri tedavi kesilmesinde en önemli ön belirteçtir; ancak yeni çalışmalarla NA kesilmesi, dolayısıyla da tedavinin kesilme zamanı kesinlik kazanacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Petruzziello A. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. *Open Virol J*. 2018; 12: 26-32. **[CrossRef]**
2. Moreno-Cubero E, Del Arco RTS, Peña-Asensio J, de Villalobos ES, Míquel J, Larrubia JR. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B patients? *World J Gastroenterol*. 2018; 24(17): 1825-38. **[CrossRef]**
3. Chong CH, Lim SG. When can we stop nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B? *Liver Int*. 2017; 37(Suppl. 1): 52-8.
4. Berg T, Simon KG, Mauss S, *et al.* Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol*. 2017; 67(5): 918-24. **[CrossRef]**
5. Chen CH, Lu SN, Hung CH, *et al.* The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol*. 2014; 61(3): 515-22. **[CrossRef]**
6. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, *et al.* Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*. 2016; 63(5): 1481-92. **[CrossRef]**
7. Wang CC, Tseng KC, Hsieh TY, Tseng TC, Lin HH, Kao JH. Assessing the durability of entecavir-treated hepatitis B using quantitative HBsAg. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(9): 1286-94. **[CrossRef]**
8. Fan R, Sun J, Yuan Q, *et al*. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues. *Gut*. 2016; 65(2): 313-20. **[CrossRef]**
9. Tseng CH, Hsu YC, Chang CY, *et al.* Quantification of serum hepatitis B core antibody to predict off-entecavir relapse in patients with chronic hepatitis B. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(10): 915-21. **[CrossRef]**
10. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(3): 215-29. **[CrossRef]**
11. Höner Zu Siederdissen C, Rinker F, Maasoumy B, *et al*. Viral and host responses after stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Infect Dis*. 2016; 214(10): 1492-7. **[CrossRef]**
12. Jaroszewicz J, Ho H, Markova A, *et al*. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther*. 2011; 16(6): 915-24 **[CrossRef]**.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology*. 2017; 67(2): 370-98.
14. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al*. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-99. **[CrossRef]**
15. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al*. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update *Hepatol Int*. 2016; 10(1): 1-98.